

Rec'd PCT/PTO 31 MAR 2005

PCT/EP 03/11203

BUNDE REPUBLIK DEUTSCHLAND

18 NOV 20



REC'D 05 DEC 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 56 405.1

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

Anmeldetag:

02. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber:

Morphochem Aktiengesellschaft für kombinatorische
Chemie, München/DE

Bezeichnung:

Neue Verbindungen, die Topoisomerase IV
inhibieren

IPC:

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 3. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Best Available Copy

Neue Verbindungen, die Topoisomerase IV inhibieren

In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108-115).

Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistent, sondern auch gegen Vancomycin hoch-resistent ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565-567).

Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

Die Prozesse der DNA-Replikation und DNA-Transkription bieten interessante Möglichkeiten, mit essentiellen bakteriellen Prozessen zu interferieren. So ist bekannt, dass die heute gebräuchlichen Fluorchinolone ausserordentlich wirksam sind und auch eine sehr gute bakterizide Wirkung aufweisen. Im allgemeinen hemmen diese

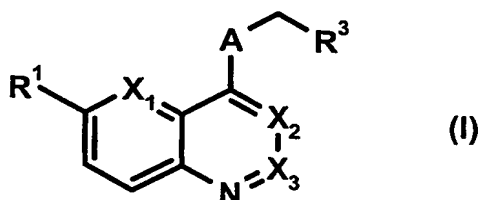
Verbindungen das bakterielle Enzym DNA-Gyrase, welches
essentielle Funktionen bei der Transkription, der
Zellteilung oder der Zellvermehrung ausübt (K. Drlica;
Mechanism of fluoroquinolone action; Curr. Opinion
5 Microbiol. 1999, 2, 504-508). Es wurde aber auch
beschrieben, dass gewisse Vertreter dieser Substanzgruppe
ein weiteres Enzym hemmen, dem eine unentbehrliche
Funktion bei der DNA-Replikation zukommt, die
Topoisomerase IV (A. B. Khodursky et al.; Topoisomerase IV
is a target of quinolones in *Escherichia coli*; Proc. Natl.
Acad. Sci. 1995, 92, 11801-11805; E. Pestova et al.;
Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutations
in *Streptococcus pneumoniae* to resistance to novel
fluoroquinolones; Antimicrob. Agents. Chemother. 1999, 43,
15 2000-2004; E. Varon et al.; ParC and GyrA may be
interchangeable initial targets of some fluoroquinolones
in *Streptococcus pneumoniae*; Antimicrob. Agents Chemother.
1999, 43, 302-306). Dies ist ein nur in Bakterien
vorkommendes Enzym, welches zumindest eine Reaktion
20 ausführt, welche von der DNA-Gyrase nicht erfüllt werden
kann, nämlich die Dekatenierung von DNA-Strängen.

Die bakterielle Topoisomerase IV ist demnach ein
attraktives Zielenzym für neue antibakterielle Wirkstoffe.
Da die menschliche Zelle keine homologe Topoisomerase
25 besitzt, ist eine hohe Selektivität prinzipiell möglich.
Wie die DNA-Gyrase besteht die Topoisomerase IV aus zwei
Untereinheiten, A und B, codiert von den Genen *parC* und
parE. Weder für *parC* noch für *parE* sind bisher selektive
Hemmstoffe bekannt.

30 Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige chemische
Verbindungen, welche die bakterielle Topoisomerase IV mit
hoher Selektivität hemmen und eine hohe antibakterielle

Aktivität, vor allem gegen resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der
5 allgemeinen Formel (I):



wobei

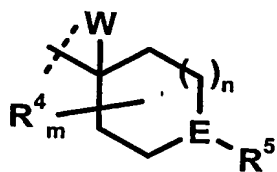
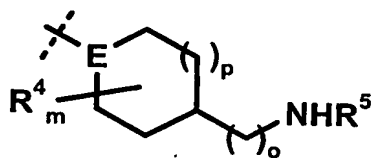
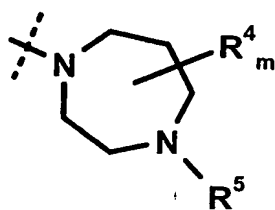
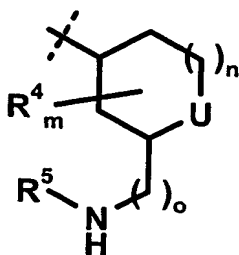
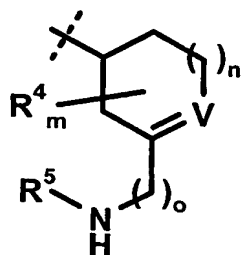
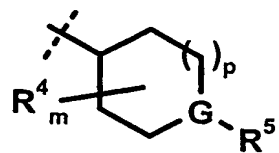
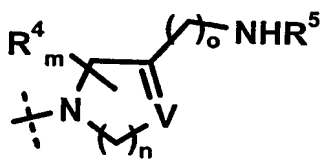
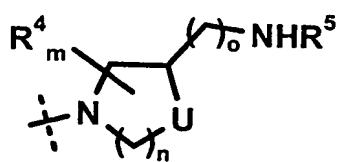
10 A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkylen-, Alkenylen, Alkinylen oder eine Heteroalkylen-gruppe ist,

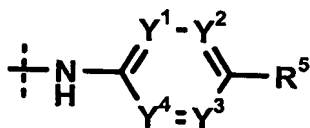
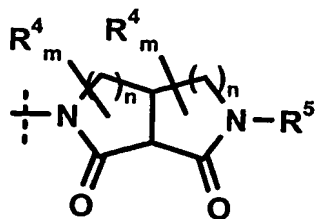
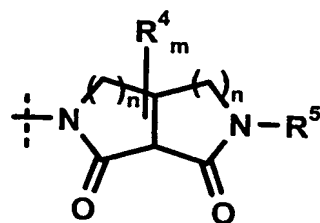
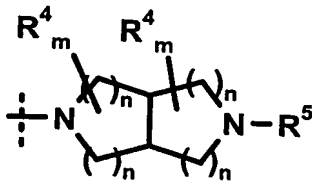
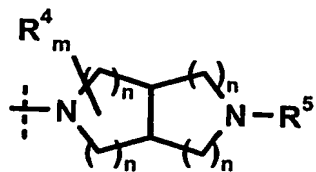
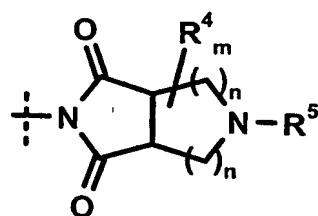
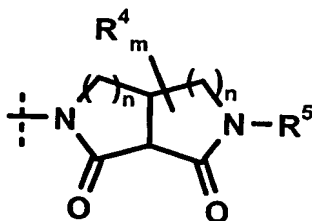
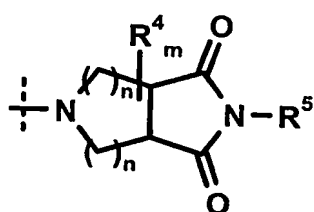
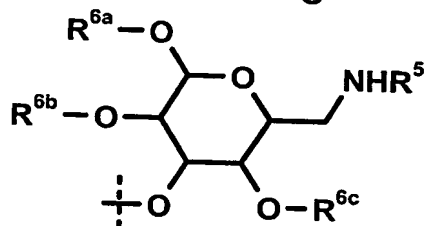
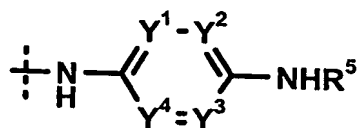
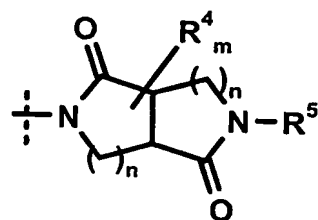
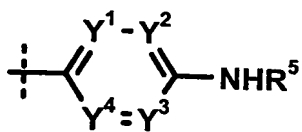
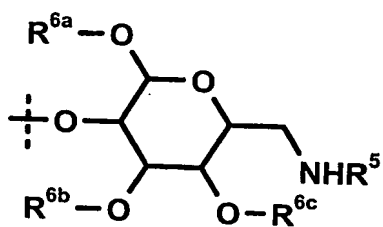
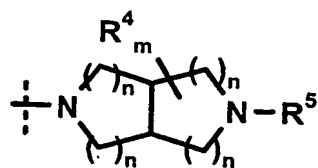
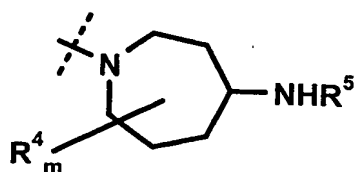
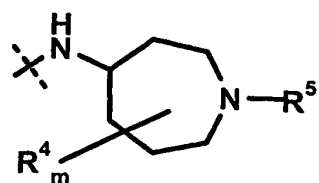
X₁, X₂ und X₃ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR² sind,

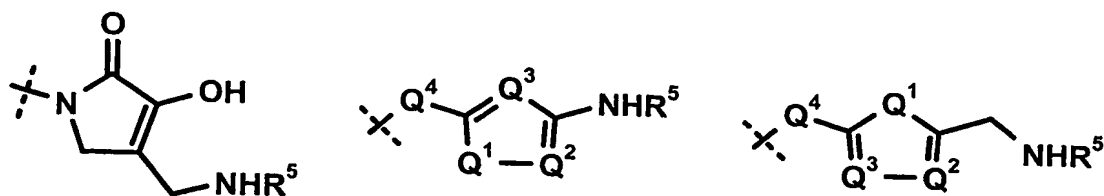
15 R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyl- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

20 R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:







die Reste R^4 unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine
 5 Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-,
 Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-,
 Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,
 Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest
 sind, wobei jedes, z.B. 0, 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome
 10 des Ringsystems, an das A gebunden ist, durch R^4 ersetzt
 sein kann (auch die Wasserstoffatome der Gruppen U, V, G
 und/oder E) und/oder zwei der Reste R^4 zusammen Teil eines
 Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-,
 Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder
 15 ein Heteroaralkylrings sind,

R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-,
 Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-
 cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein
 20 Heteroaralkylrest ist,

R^{6a} , R^{6b} und R^{6c} unabhängig voneinander ein Wasserstoff-
 atom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-,
 Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-,
 25 Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder
 ein Heteroaralkylrest sind,

E ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

U ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel $C=O$, $C=CH_2$, $C=CHR^4$, $C=C(R^4)_2$, SO_2 , SO , CH_2 oder NH ist,

5 V ein Stickstoffatom oder eine CH -Gruppe ist,

W eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkoxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

Y¹, Y², Y³ und Y⁴ unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine CR^4 -Gruppe sind,

Q¹ und Q⁴ unabhängig voneinander ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH -Gruppe sind,

15

Q² und Q³ unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine CR^4 -Gruppe sind,

G ein Stickstoffatom oder eine CH -Gruppe ist,

20

n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist,

m gleich 0, 1, 2, 3, oder 4 ist,

25 o gleich 0 oder 1 ist und

p gleich 0, 1, 2 oder 3 ist, wobei $p=1$ und gleichzeitig $G=N$ nur für den Fall zugelassen ist, dass $R^4=O$ -Alkyl oder $R^4=S$ -Alkyl ist;

30

und wobei $p=1$ und gleichzeitig $o=0$ nur für den Fall zugelassen ist, dass $R^4=O$ -Alkyl oder $R^4=S$ -Alkyl ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

5

Der Ausdruck Alkyl bzw. Alk- bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

15 Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, 20 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Vorzugsweise weisen derartige Gruppen 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1 Doppel- bzw. Dreifachverbindungen auf.

25 Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder 30 eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-, Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete

Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

- 5 Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe. Vorzugsweise weist die Cycloalkylgruppe 0, 1, 2 oder 3 Doppelbindungen auf.

- Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome bzw. Ring-CH oder Ring-CH₂-Gruppen durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

- Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

- Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylcycloalkyl, Alkenylcycloalkyl, Alkynylcycloalkyl, Alkylheterocycloalkyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkynylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkenylcycloalkyl, Heteroalkynylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl, Hetero-

alkenylheterocycloalkyl, Heteroalkinylheterocycloalkyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

- 5 Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe mit 5 oder 6 bis 14 Ring-Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Ring-Kohlenstoffatomen enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

- Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3)
 15 Kohlenstoffatome, insbesondere Ring-Kohlenwasserstoffatome, Ring-CH oder Ring-CH₂-Gruppen durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinoliny-Gruppe.

20

- Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl-
 25 und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Beispiele sind Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkinyl-, Arylheteroalkyl-, Arylheteroalkenyl-, Arylheteroalkinyl-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylheteroalkenyl-, Heteroarylheteroalkinyl-, Arylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-,
 30 Arylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Heteroarylcycloalkenyl-, Arylcycloalkinyl-, Heteroarylcycloalkinyl-, Arylheteroalkenyl-, Heteroarylheteroalkenyl-, Arylheteroalkinyl-, Heteroaryl-

heteroalkinyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl- und Heteroarylalkinyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Weitere Beispiele sind z.B. die Tetrahydroiso-

5 chinolinyll-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2b][1,4]thiazin-6-ylmethyl-, 2,3-Dihydrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ylmethyl- oder Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl oder thiophen-2-ylsulfanylmethyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroalkylarylalkyl-Heteroaralkyl beziehen sich auch auf

15 Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroal-

20 kyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren

25 enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein

30 O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH₂, CH₂CH₂, CH₂N(Alkyl), N(Alkyl)CH₂, CH₂O, OCH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂CH(OH), CH(OH), CH(OH)CH₂, NHCO, CONH, C(=O)CH₂ oder CH₂C(=O) ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei eine der Gruppen X_1 , X_2 und X_3 ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR^2 ist und die anderen CH-Gruppen sind.

- 5 Besonders bevorzugt ist R^2 eine C_1 - C_4 -Alkyloxygruppe, wobei ein, zwei oder mehrere, vorzugsweise ein Wasserstoffatom durch Fluoratome ersetzt sein kann.

Weiter bevorzugt ist U ein Stickstoff-, ein Sauerstoff-, ein Schwefelatom oder eine Methylengruppe.

Weiter bevorzugt ist X^2 ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH.

- 15 Weiter bevorzugt ist X^1 und X^3 eine Gruppe der Formel CH

Wiederum bevorzugt ist R^1 eine Heteroalkylgruppe.

Des weiteren bevorzugt ist n gleich 0 oder 1.

20

Wiederum bevorzugt ist R^4 eine Alkyl-, Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

- 25 Weiter bevorzugt ist R^5 eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

- 30 Wiederum bevorzugt ist R^5 eine Gruppe der Formel COR^7 , $COOR^7$ oder SO_2R^7 , wobei R^7 eine Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

Weiter bevorzugt ist m gleich 0, 1 oder 2.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen
5 Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine
10 Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und
15 Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Weitere
20 Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Basen wie
25 z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morphin oder Arginin Salze. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich
30 wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen,

Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, enthalten eine Verbindung der Formel (I) und mindestens eine pharmakologisch akzeptable Schutzgruppe, die in an sich bekannter Weise unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Sili-cagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträ-

gerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe beinhalten.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Bakterien- und/oder Pilzinfektionen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische

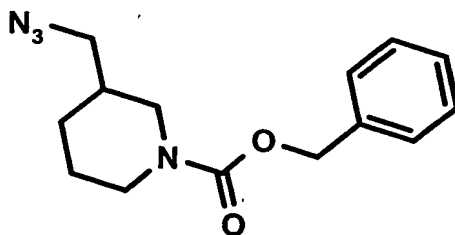
Einzel-dosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

5

BEISPIELE

Beispiel 1: 2-(3-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]methyl}piperidin-1-yl)-1-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol.

3-Azidomethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester:



- 15 Zu einer Lösung von 3-Hydroxymethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester (5g, 20.05mmol) in Dichlormethan (100mL) wurden bei 0°C Triethylamin (5.6mL, 40.1mmol) und anschliessend Methansulfonylchlorid (2mL, 25.7mmol) gegeben. Nachdem die Lösung 20 min gerührt hatte, wurde
- 20 die Reaktionsmischung auf -60°C gekühlt und eine Lösung von 4-Oxopiperidin-1-carbonsäurebenzylester (2.33g, 10mmol) in Diethylether (10mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt und Wasser (40mL) zugegeben. Die
- 25 beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels

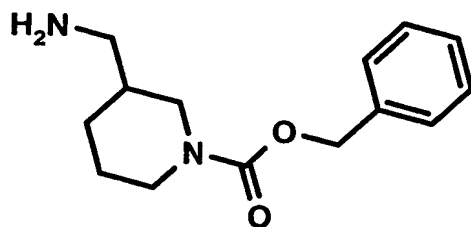
Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Das erstandene Öl wurde in DMF (45 mL) gelöst und mit Natriumazid (2.6g, 40mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 80°C weitergerührt dann mit Wasser (100mL) und Essigester (200mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 6.1 g (18.6 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz: 1.28 (m, 1H); 1.51 (m, 1H); 1.60-1.87 (m, 3H); 2.74 br s, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.23 (br d, J= 4.5Hz, 2H); 3.98 (td, J= 4.1, 13.2Hz, 1H); 4.06 (br s, 1H); 5.15 (s, 2H); 7.28-7.38 (m, 5H).

3-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester wurde bereits in Arch. Pharm. (Weinheim, Germany) 1990 p. 9-12 beschrieben.

3-Aminomethyl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



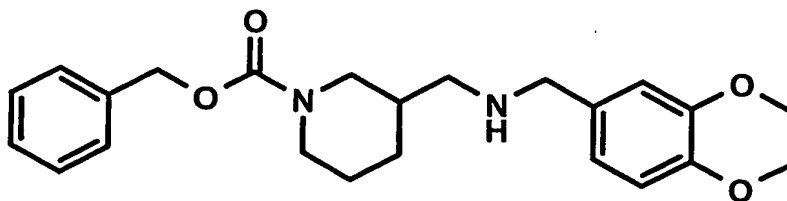
Zu einer Lösung von 3-Azidomethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester (6.1g, 18.6mmol) in THF (37mL) und Wasser (5mL) wurde Triphenylphosphin (8g, 30mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 3 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand in 3N

HCl (200mL) and Ether (200mL) aufgenommen. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100mL Essigester extrahiert. Festes Natriumhydroxid (16g, 640mmol) wurde sorgfältig zugegeben bis sich ein Öl abscheidet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 2.81 g, 11.3mmol

MS (EI) m/z 249 [M+H]⁺

3-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]-methyl}-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



15

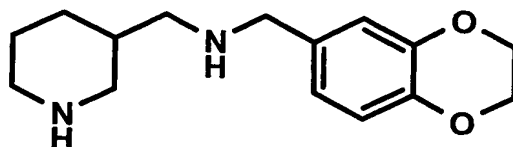
Zu einer Lösung von 3-Aminomethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.5g, 6mmol) in Dichloroethan (37mL) und THF (4mL) wurden 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (0.984g, 6mmol) und Natriumtriaceoxyborohydrid (1.7g, 8mmol) zugegeben.

Nachdem die Lösung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (20mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann MeOH/EtOAc 1/9) gereinigt.

Ausbeute: 1.7g, 4.28mmol (Öl)

MS (EI) m/z 397 [M+H]⁺

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-3-yl-methylamin:



5

Zu einer Lösung 3-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]methyl}piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.98g, 2.47mmol) in EtOH (10mL) und AcOEt (10 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.23g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

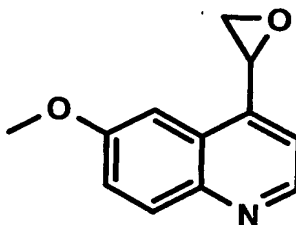
10

Ausbeute: 0.64g, 2.43mmol

15

MS (EI) m/z 308 [M+H]⁺

6-Methoxy-4-oxiranylchinolin:



Zu einer Lösung von 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd (0.85g, 4.54mmol) in Acetonitril (13.5mL) und Wasser (6 Tropfen) wurden Trimethylsulfoniumjodid (0.954g, 4.67mmol) und Kaliumhydroxid Pulver (1.8 g, 32mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde während einer Stunde auf 60°C erhitzt. Anschliessend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und Benzol (40mL) zugegeben. Der

25

Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert.

- 5 Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

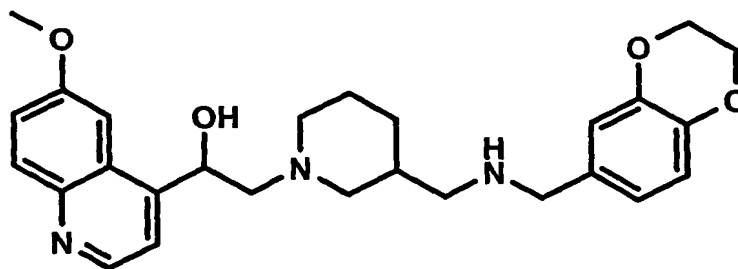
10 Ausbeute: 0.904g, 4.5mmol

MS (EI) m/z 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$

6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd wurde nach *Eur. J. Med: Chem. Chim. Ther.* 2000 (35) p-707-714 hergestellt.

15

2-(3-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-1(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:



20

Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.161g, 0.8mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-3-ylmethylamin (0.210g, 0.8mmol) in Ethanol (4mL) wurde während 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Die

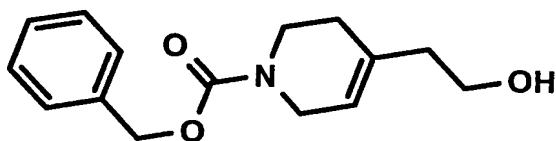
25 Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.240g. 0.51mmol (Oel)

MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺

Beispiel 2: anti-6-Methoxy-4-(3-{3-methoxy-1-[2-(thio-
phen-2-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-propyl)-
chinolin.

4-(2-Hydroxy-ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-
benzylester:



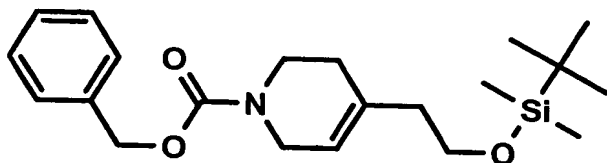
Zu einer Lösung von Ethyl-1-carboxy-1,2,5,6-tetrahydro-
pyridin-4-acetat (4g, 13.1mmol) in THF (100mL) wurde bei
Raumtemperatur Lithiumborhydrid (1.71g, 79.1mmol)
zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden bei 60°C gerührt
hatte, wurde eine Lösung von 3N HCl (2ml) langsam
zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (10mL)
und Essigester (30mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden
getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL
Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen
wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über
MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.
Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an
Kieselgel (Hexan/EtOAc 1-2 dann 1-4) gereinigt.

Ausbeute: 3.2g, (12.2mmol)

MS (EI) m/z 262 [M+H]⁺

Ethyl-1-carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-acetat wurde
nach Chem. Pharm. Bull. 1982, p 1067 hergestellt.

4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurebenzylester:



5

Zu einer Lösung von 4-(2-Hydroxy-ethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurebenzylester (3.2g, 12.2mmol) in Dichlormethan (50mL) wurden bei Raumtemperatur 4-DMAP (2.98g, 24.4mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.02g, 13.4mmol) zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur, wurde die Lösung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 6-1) gereinigt.

Ausbeute: 4.6g, (12.1mmol)

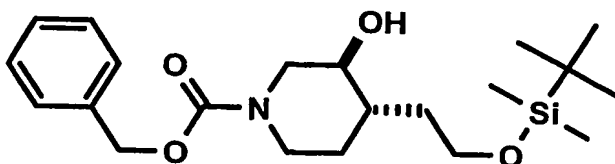
15

δ H (CDCl₃, 300MHz): 0.05 (s, 6H); 0.88 (s, 9H); 2.11 (m, 2H); 2.22 (br t, *J*= 6.3Hz, 2H); 3.56 (t, *J*= 5.6Hz, 2H); 3.68 (t, *J*= 6.6Hz, 2H); 3.94 (m, 2H); 5.15 (s, 2H); 5.3 (m, 1H); 7.31-7.37 (m, 5H).

MS (EI) *m/z* 376 [M+H]⁺

20

anti-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



25

Zu einer Lösung von 4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäurebenzylester

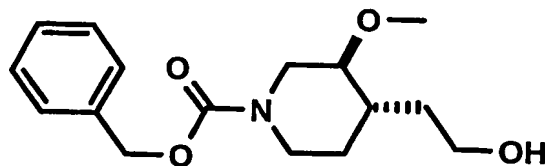
(4.2g, 11.18mmol) in THF (62mL) wurde bei Raumtemperatur 9-BBN (2.7g, 44mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 24 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde auf 0°C gekühlt und nacheinander Ethanol (6mL), 3N NaOH (35mL) und 30% H₂O₂ (35mL) langsam zugetropft und während einer Stunde kräftig gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (100mL) und 10% Na₂SO₃ (40mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4-1) gereinigt.

Ausbeute: 2.9g, (7.36mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 0.10 (s, 6H); 0.91 (s, 9H); 1.4-1.64 (m, 5H); 2.46 (br t, *J* = 7Hz, 1H); 2.62 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.81 (dt, *J* = 6.4; 4.1Hz, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 4.88 (br s, 1H); 5.13 (s, 2H); 7.31-7.37 (m, 5H).

MS (EI) *m/z* 394 [M+H]⁺

anti-4-(2-Hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester:



Zu einer eisgekühlten Lösung von *anti*-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (2.4g, 6.1mmol) in THF (60mL) wurde Natriumhydrid (0.27g, 6.7mmol, 60% Dispersion in Öl)

zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten gerührt hatte, wurde Methyljodid (0.49mL, 7.93mmol) zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren, wurde die Reaktionsmischung mit 10% NaHSO₄ (50ml) und Essigester (50mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in THF (50 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (4ml) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren, wurde die Reaktionsmischung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

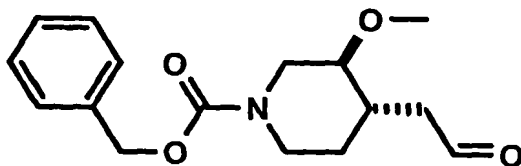
Ausbeute: 1.18g, (4.02mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.23 (m, 1H); 1.50 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.05 (br s, 1H); 2.53 (br s, 1H); 2.76-2.85 (m, 2H); 3.43 (s, 3H); 3.59-3.76 (m, 2H); 4.12 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 5.13 (s, 2H); 7.31-7.35 (m, 5H).

MS (EI) m/z 294 [M+H]⁺

20

anti-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



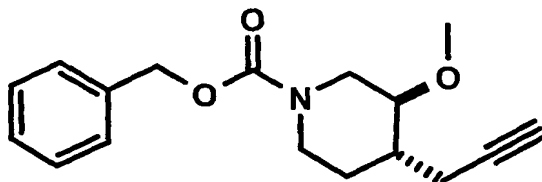
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.78mL, 8.94mmol) in Dichlormethan (7mL) wurde bei -78°C eine Lösung von DMSO (0.91mL, 12.8mmol) in Dichlormethan (6mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten um -78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von *anti*-4-(2-Hydroxyethyl)-3-methoxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.18g, 4.02mmol) in

Dichlormethan (5mL) langsam zugetropft. Nachdem die Lösung eine Stunde um -78°C weitergerührt hatte, wurde eine Lösung von TEA (5.5mL) in Dichlormethan (6mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (100mL) 5 verdünnt, mit 10% NaHSO_4 (50mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.17g, (4.02mmol)

10 MS (EI) m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$

anti-3-Methoxy-4-prop-2-ynylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester:



15

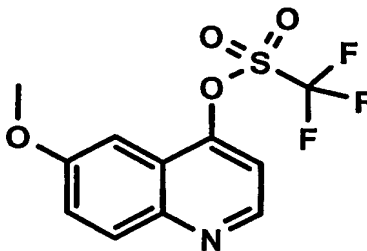
Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (3.16g, 12.06mmol) und *anti*-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.17g, 4.02mmol) in Dichlormethan (20mL) wurde bei -20°C eine Lösung von Tetrabromkohlenstoff 20 (2.0g, 6.03mmol) in Dichlormethan (10mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 40 Minuten um Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester und n-Hexan (1:1) verdünnt, über Celite filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand 25 wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt. Ausbeute: 1.6g. Dieses Material wurde in THF gelöst (22mL) und bei -78°C mit n-BuLi (3.8mL, 8.74mmol 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei -78°C gerührt 30 hatte, wurde eine Lösung von 10% NaHSO_4 (20mL) zugegeben.

Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30mL Essigester extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.330g, (1.17mmol)

MS (EI) m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Trifluoromethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester:

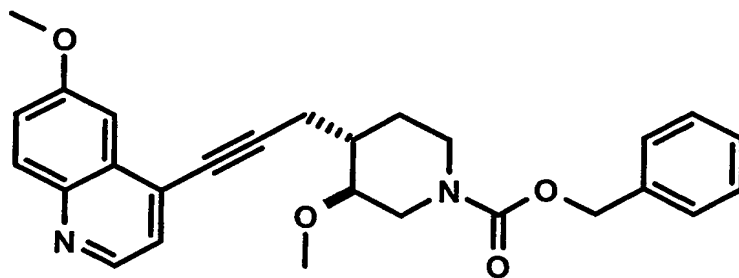


Zu einer eisgekühlten Lösung von 6-Methoxychinolin-4-ol (0.525g, 3mmol) in Dichlormethan (30mL) wurden 2,6-Lutidin (0.5mL, 4.3mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0.08g, 0.7mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.62mL, 3.66mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden gerührt hatte, wurde Wasser (15ml) zugetropft. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.526g, (1.71mmol)

MS (EI) m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$

anti-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



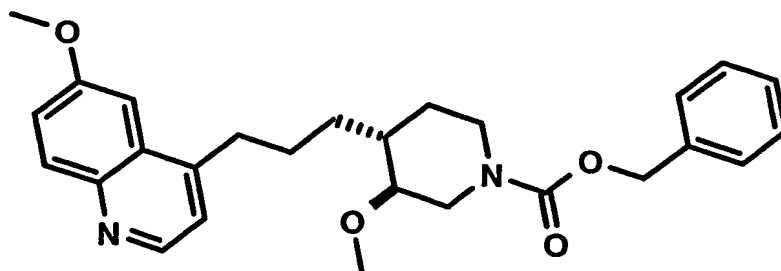
5

Zu einem Gemisch von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.06g, 0.085mmol) und CuI (0.03g, 0.157mmol) wurde eine entgaste Lösung von Trifluormethansulfonsäure 6-Methoxychinolin-4-ylester (0.35g, 1.14mmol) und *anti*-3-Methoxy-4-prop-2-ynyl-
 10 piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.33g, 1.17mmol) in DMF (3mL) und TEA (5mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-
 15 chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1 dann 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.32g, (0.72mmol)

MS (EI) m/z 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

anti-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-
 20 piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



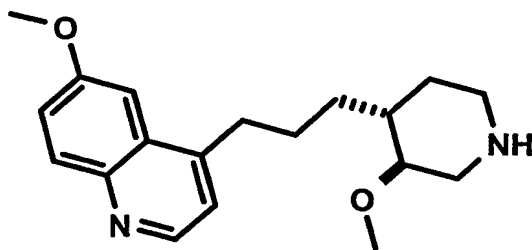
Zu einer Lösung von *anti*-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.33g, 0.72mmol) in EtOH (10mL) und Essigester (4ml) wurde Platinoxid (0.19g, 12.8mmol) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.27g, (0.60mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.15-1.30 (m, 2H); 1.36 (m, 1H); 1.65-1.93 (m, 4H); 2.56 (br s, 1H); 2.78 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 4.00 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 5.12 (s, 2H); 7.20-7.25 (m, 2H); 7.31-7.38 (m, 6H); 8.04 (d, $J=0.9$ Hz, 1H); 9.67 (d, $J=4.2$ Hz, 1H).

MS (EI) m/z 449 [M+H]⁺

anti-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxypiperidin-4-yl)propyl]-chinolin:



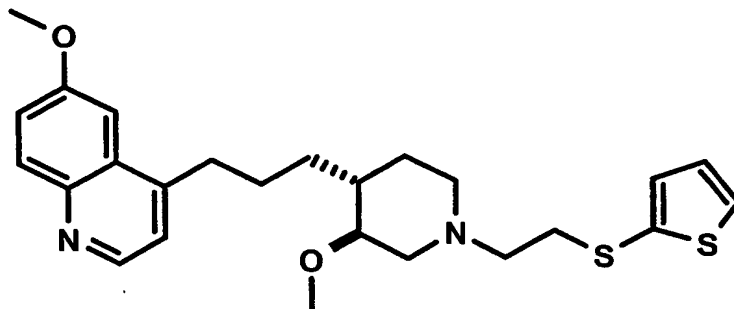
Zu einer Lösung von *anti*-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-propyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.27g, 0.6mmol) in AcOEt (10mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.190g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.13g, (0.413mmol)

MS (EI) m/z 315 [M+H]⁺

anti-6-Methoxy-4-(3-{3-methoxy-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}propyl)chinolin:

5



Zu einer Lösung von anti-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxy-piperidin-4-yl)-propyl]-chinolin (0.130g, 0.413mmol) in
 10 DMF (3mL) wurden Kaliumcarbonat (0.160g, 1.157mmol) und 2-(2-Bromethylsulfanyl)thiophen (0.130g, 0.58mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 40 Minuten bei 60°C gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit
 15 Essigester dann Essigester/MeOH 9/1 gereinigt.

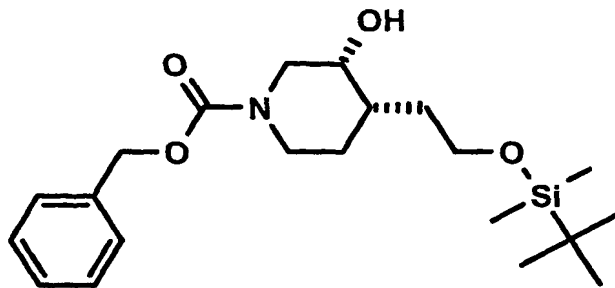
Ausbeute: 0.098g, (0.214mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.28 (m, 2H); 1.72-2.00 (m, 7H);
 2.67 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 2.89-3.04 (m, 5H); 3.17
 (m, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 6.96 (dd, J=
 20 3.5; 5.3Hz, 1H); 7.12 (dd, J= 1.5; 3.5Hz, 1H); 7.19
 (d, J= 4.4Hz, 1H); 7.22 (d, J= 2.7Hz, 1H); 7.34 (m,
 2H); 7.99 (d, J= 9.2Hz, 1H); 8.65 (d, J= 4.4Hz, 1H).

MS (EI) m/z 457 [M+H]⁺

25 2-(2-Bromo-ethylsulfanyl)-thiophen wurde nach Chem.
 Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 1975 (11) p. 299
 hergestellt.

Beispiel 3: *syn*-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester.



Zu einer eisgekühlten Lösung *anti*-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (5.4g, 13.7mmol) in THF (110mL) wurden

10 nacheinander Triphenylphosphin (7.2g, 27.4mmol), 4-Nitrobenzoesäure (4.6g, 27.4mmol) und Diethylazodicarboxylat (4.3mL, 27.4mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde zweimal mittels

15 Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester/n-Hexan 1/4 gereinigt. Der Rückstand wurde in MeOH (50ml) verdünnt und mit Kaliumcarbonat (0.8g, 5.78mmol) versetzt. Nachdem die Lösung 1 Stunde gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester (100ml) und

20 Wasser (50 ml) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der

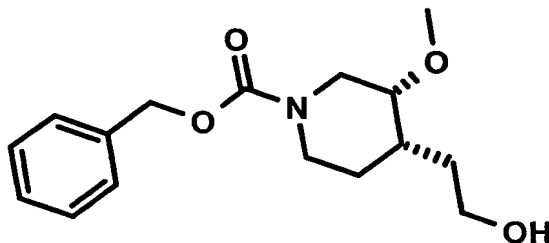
25 Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/4 dann 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.67g, (4.24mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 0.07 (s, 6H); 0.90 (s, 9H); 1.43 (m, 1H); 1.50-1.80 (m, 5H); 2.83 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.65-3.75 (m, 2H); 3.83 (br s, 1H); 4.04-4.12 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 7.31-7.37 (m, 5H).

5 MS (EI) m/z 394 [M+H]⁺

syn-4-(2-Hydroxy-ethyl)-3-methoxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



10

Zu einer eisgekühlten Lösung von syn-4-[2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.67g, 4.24mmol) in THF (22mL) wurde Natriumhydrid (0.190g, 4.75mmol, 60% Dispersion in Öl) zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten gerührt hatte, wurde Methyljodid (0.35mL, 5.66mmol) zugetropft. Nach 7 Stunden Rühren, wurde die Reaktionsmischung mit 10% NaHSO₄ (50mL) und Essigester (50mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in THF (50mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (10mL) versetzt. Nach 1 Stunde rühren, wurde die Reaktionsmischung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

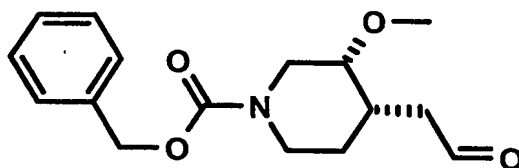
25

Ausbeute: 0.57g, (1.94mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.45 (m, 1H); 1.58-1.80 (m, 5H); 2.88 (m, 2H); 3.23-3.41 (m, 4H); 3.71 (m, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 5.15 (dd, J = 12.5; 21Hz, ABq, 2H); 7.31-7.37 (m, 5H).

5 MS (EI) m/z 294 [M+H]⁺

syn-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



10

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.38mL, 4.35mmol) in Dichlormethan (3.5mL) wurde bei -78°C eine Lösung von DMSO 0.43mL, 6.04mmol) in Dichlormethan (3mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten bei -78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von *syn*-4-(2-Hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.57g, 1.94mmol) in Dichlormethan (3mL) langsam zugetropft. Nachdem die Lösung eine Stunde bei -78°C weitergerührt hatte, wurde eine Lösung von TEA (2.6mL) in Dichlormethan (4mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (100mL) verdünnt, mit 10% NaHSO₄ (50mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt.

15

20

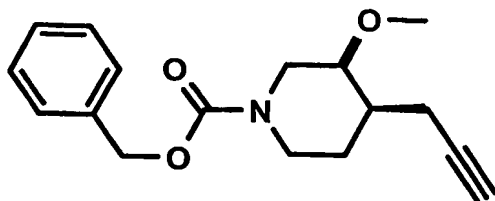
25

Ausbeute: 0.56g, (1.94mmol)

MS (EI) m/z 292 [M+H]⁺

30

syn-3-Methoxy-4-prop-2-ynylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester:

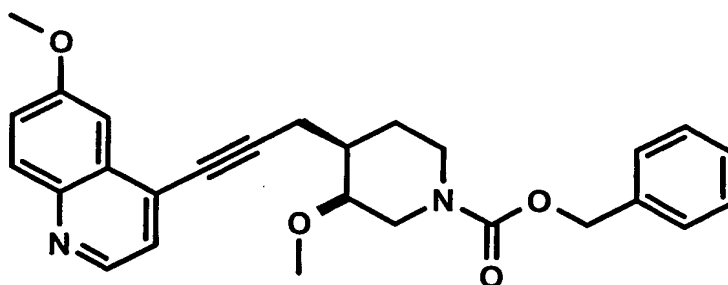


Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (1.58g, 6.03mmol)
 und *syn*-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäure-
 5 benzylester (0.56g, 1.94mmol) in Dichlormethan (10mL)
 wurde bei -20°C eine Lösung von Teträrbromkohlenstoff
 (1.0g, 3.02mmol) in Dichlormethan (5mL) zugegeben. Nachdem
 die Lösung 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt hatte,
 wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in
 10 Essigester/ *n*-Hexan (1/1) verdünnt, über Celite filtriert
 und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels
 Säulen-chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1)
 gereinigt. Ausbeute: 1.6g. Dieses Material wurde in THF
 gelöst (10mL) und bei -78°C mit *n*-BuLi (1.3mL, 3.0mmol,
 15 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt. Nachdem die Lösung 1
 Stunde bei -78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von 10%
 NaHSO₄ (20mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal
 mit je 30mL Essigester extrahiert, über MgSO₄ getrocknet,
 filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde
 20 mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc
 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.314g, 1.1mmol)

MS (EI) *m/z* 288 [M+H]⁺

25 *syn*-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-prop-2-ynyl]-
 piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



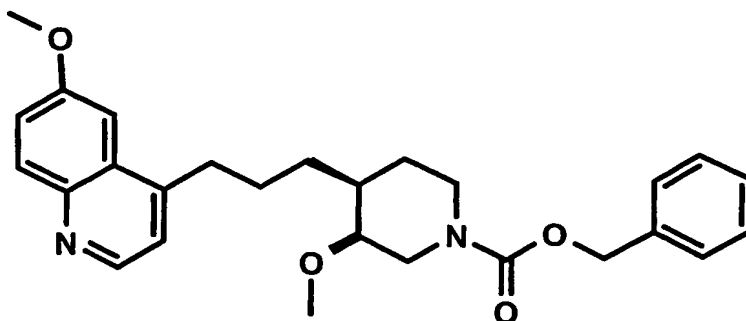
5 Zu einem Gemisch von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.06g, 0.085mmol) und
 CuI (0.03g, 0.157mmol) wurde eine entgaste Lösung von
 Trifluormethanesulfonsäure 6-Methoxychinolin-4-ylester
 (0.35g, 1.14mmol) und *syn*-3-Methoxy-4-prop-2-ynyl-
 piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.33g, 1.17mmol) in
 DMF (3mL) und TEA (5mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1
 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur
 10 Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-
 chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1 dann 1/2)
 gereinigt.

Ausbeute: 0.35g, 0.78mmol)

MS (EI) m/z 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

syn-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-
 piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



20

Zu einer Lösung von *syn*-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-
 4-yl)prop-2-ynyl]piperidin-1-carbonsäure-benzylester

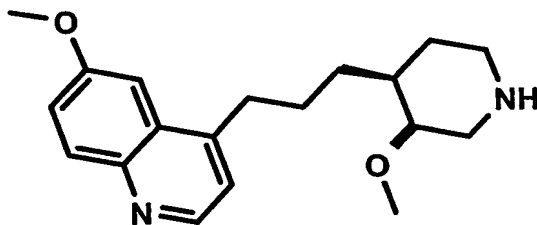
(0.35g, 0.78mmol) in EtOH (10mL) und Essigester (4ml) wurde Platinoxid (0.21g, 0.92mmol) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert.

- 5 Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.185g, (0.41mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.43-1.65 (m, 5H); 1.80 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 3.29 (m, 4H); 3.96 (s, 3H); 4.17 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 5.14 (dd, J = 13; 19.6Hz, ABq, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.31-7.38 (m, 6H); 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 9.68 (d, J = 4.1Hz, 1H).
MS (EI) m/z 448.9 [M+H]⁺

- 15 *syn*-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxypiperidin-4-yl)propyl]-chinolin:

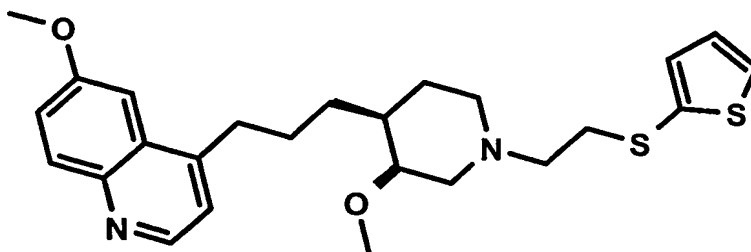


- 20 Zu einer Lösung von *syn*-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.185g, 0.41mmol) in AcOEt (10mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.110g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und der Filtrat zur Trockne einrotiert.

- 25 Ausbeute: 0.14g, (0.412mmol)

MS (EI) m/z 315 [M+H]⁺

syn-6-Methoxy-4-(3-{3-methoxy-1-[2-(thiopen-2-yl)sulfanyl]-ethyl}piperidin-4-yl)propyl)chinolin:



Zu einer Lösung von *syn*-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxy-
 5 piperidin-4-yl)propyl]chinolin (0.128g, 0.412mmol) in DMF
 (3mL) wurden Kaliumcarbonat (0.160g, 1.157mmol) und 2-(2-
 Bromoethylsulfanyl)thiophen (0.130g, 0.58mmol) zugegeben.
 Nachdem die Lösung 40 Minuten um 60°C gerührt hatte, wurde
 sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels
 10 Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester dann
 Essigester/MeOH 9/1 gereinigt.

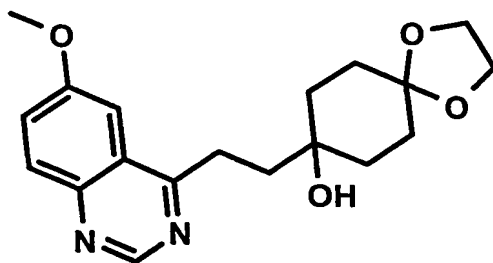
Ausbeute: 0.110g, (0.24mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.47 (m, 3H); 1.61 (m, 2H); 1.78
 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.82 (m, 1H);
 15 2.89-3.08 (m, 5H); 3.27 (br s, 1H); 3.34 (s, 3H);
 3.96 (s, 3H); 6.96 (dd, J = 3.5; 5.3Hz, 1H); 7.12 (dd,
 J = 1.5; 3.5Hz, 1H); 7.19 (d, J = 4.4Hz, 1H); 7.22 (d,
 J = 2.7Hz, 1H); 7.34 (m, 2H); 8.02 (d, J = 9.2Hz, 1H);
 8.66 (d, J = 4.4Hz, 1H).

20 MS (EI) m/z 457 [M+H]⁺

Beispiel 4: 4-[(Benzo[1.3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-
 (6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol.

25 8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxaspiro-
 [4.5]decan-8-ol



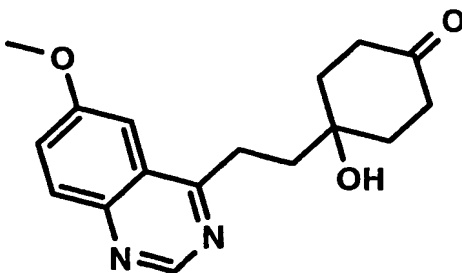
5 Zu einer Lösung von 8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-
 1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (0.96g, 2.88mmol) in EtOH
 (40mL) und THF (10ml) wurde Platinoxid (0.46g) zugegeben
 und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Das
 Reaktionsgemisch wurde in Gegenwart von Aktivkohle (5g)
 gerührt und abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne
 10 einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-
 chromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc:MeOH 9/1)
 gereinigt.

Ausbeute: 0.623g (1.81mmol), Schaum

MS (EI) m/z 344 [M+H]⁺

15 8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-1,4-dioxa-spiro-
 [4.5]decan-8-ol wurde nach J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1,
 2000, 3382 hergestellt.

20 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclo-
 hexanon:

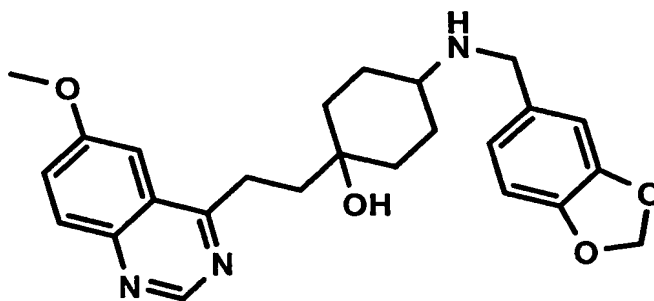


Eine Lösung von 8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (0.623g, 1.81mmol) in AcOH-THF-H₂O (3-2-2, 10mL) wurde während 30 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Natriumbicarbonat (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.425g (1.41mmol) Schaum.

MS (EI) m/z 301 [M+H]⁺

4-[(Benzo[1.3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol:



Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.06g, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurden Piperonylamin (0.030mL, 0.24mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.08g, 0.377mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:MeOH 9/1

dann Dichlormethan:MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 0.074g (0.17mmol) Schaum.

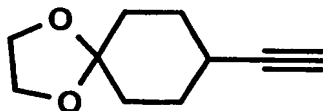
MS (EI) m/z 436 [M+H]⁺

5

Beispiel 5: Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin.

8-Ethynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan:

10



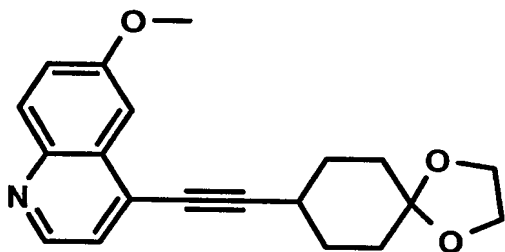
Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (19.6g, 74.6mmol) und 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-carbaldehyd (5g, 29.37mmol) in Dichlormethan (100mL) wurde bei -30°C eine Lösung von Tetrabromkohlenstoff (12.4 g, 37.4mmol) in Dichlormethan (40mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden um Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester und n-Hexan (1:3; 500ml) verdünnt, über Celite filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt. Ausbeute: 6.08g (18.6mmol). Dieses Material wurde in THF gelöst (90mL) und bei -78°C mit n-BuLi (16.5mL, 38mmol 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei -78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von 10% NaHSO₄ (50mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50mL Essigester extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels

Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.74g (16.5mmol)

5 δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.61 (m, 2H); 1.70-1.94 (m, 6H);
2.07 (d, J=2.5Hz, 1H); 2.51 (m, 1H); 3.96 (s, 4H).

4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylethynyl)-6-methoxychinolin:



10

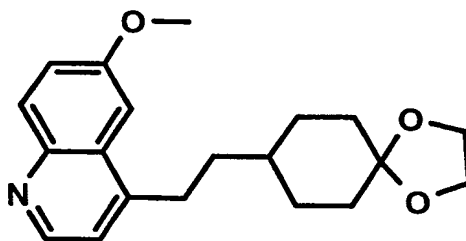
Zu einem Gemisch von PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.110 g, 0.157mmol) und CuI (0.055 g, 0.288mmol) wurde eine entgaste Lösung von Trifluormethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester (0.95g, 3.1mmol) und 4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylethynyl)-6-methoxychinolin (0.514g, 3.1mmol) in DMF (6mL) und TEA (12mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

20

Ausbeute: 0.83g (2.56mmol)

MS (EI) m/z 324 [M+H]⁺

4-[2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethyl]-6-methoxychinolin:



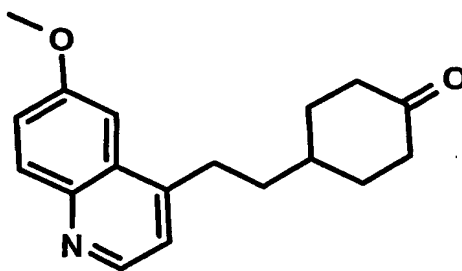
Zu einer Lösung von 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl-ethynyl)-6-methoxychinolin (0.83g, 2.53mmol) in EtOH
 5 (30mL) und Essigester (10ml) wurde Platinoxid ((0.462 g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-
 10 Methanol 9-1) gereinigt.

Ausbeute: 0.77g (2.35mmol)

MS (EI) m/z 328 [M+H]⁺

4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon:

15

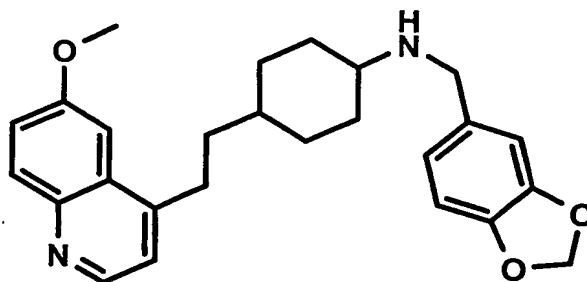


Eine Lösung von 4-[2-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-ethyl]-6-methoxy-chinolin (0.77g, 2.35mmol) in AcOH-THF-
 20 H₂O (3-2-2, 10mL) wurde während 10 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit AcOEt (100mL) verdünnt, mit NaHCO₃ (100mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.631g (2.23mmol)

MS (EI) m/z 284 [M+H]⁺

Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin:



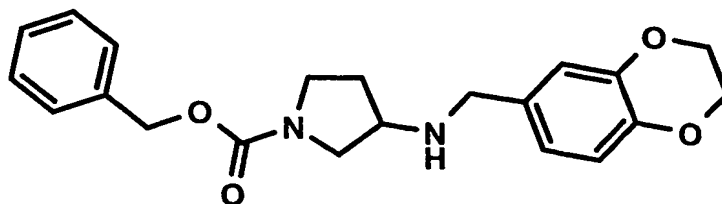
Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.05g, 0.176mmol) in Dichlormethan (0.5mL) wurden Piperonylamin (0.038mL, 0.3mmol) und Natriumtriacetoxymborhydrid (0.05g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (AcOEt dann AcOEt:MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.069g (0.165mmol)

MS (EI) m/z 419 [M+H]⁺

Beispiel 6: 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]pyrrolidin-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.

3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester

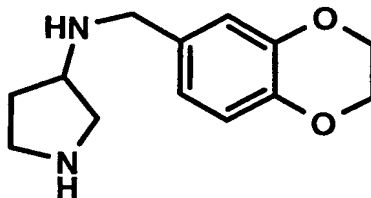


Zu einer Lösung von 3-Aminopyrrolidindihydrochlorid (3.2
 5 g, 20.1mmol) in Wasser (100mL) und Aceton (150 mL) wurde
 um 0°C Natriumbicarbonat (7g) und Chlorameisensäure-
 benzylester (2.8 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde
 während 10 Stunden gerührt dann zur Trockne einrotiert.
 Der Rückstand wurde mit AcOEt (100mL) verdünnt. Die beiden
 10 Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit
 je 50mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen
 wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über
 MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.
 Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst (30 ml) und
 15 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (1.6 g) und nach 20 Minuten
 Natriumtriacetoxymborhydrid (4g) wurden zugegeben. Das
 Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann mit
 Natriumbicarbonat (80 ml) verdünnt. Die beiden Phasen
 wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL
 20 Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen
 wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über
 MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.
 Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an
 Kieselgel (AcOEt:MeOH 9/1) gereinigt.

25 Ausbeute: 3.75g (10.1mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.57 (br s, 1H), 1.77 (m, 1H),
 2.07 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.37 (m, 2H); 3.61 (m,
 2H), 3.70 (s, 2H); 4.25 (s, 4H); 5.14 (s, 2H); 6.76-
 6.84 (m, 3H); 7.30-7.38 (m, 5H).

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)pyrrolidin-3-yl-amin:



5

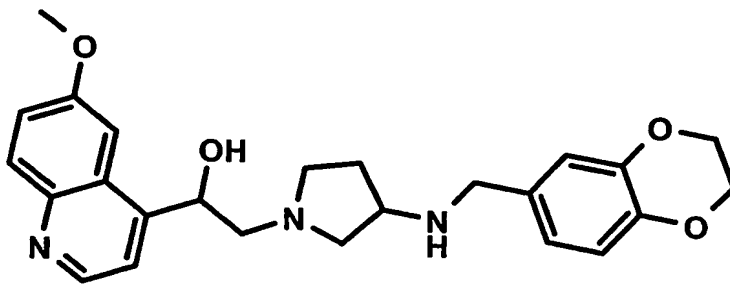
Zu einer Lösung 3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester (3.75g, 10.1mmol) in EtOH (20mL) und AcOEt (20 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 2.15g (9.2mmol)

MS (EI) m/z 235 [M+H]⁺

15

2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol:



20

Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.201g, 1mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ylamin (0.234g, 1mmol) in Ethanol (2mL) wurde während 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch

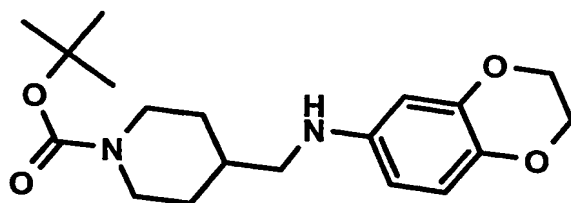
wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 5:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 0.208g (0.477mmol)

MS (EI) m/z 436.5 [M+H]⁺

10 Beispiel 7: 2-{4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-amino)methyl]piperidin-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.

4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:



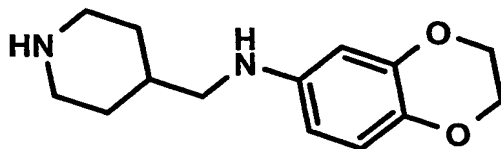
15 Zu einer Lösung von 4-Methansulfonyloxymethylpiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1.26g, 4.3 mmol) in Acetonitril (15 ml) wurden Natriumbicarbonat (1g, 12mmol)
 20 und 1,4-Benzodioxan-6-amin (1g, 6.61mmol) in Acetonitril (2mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei 80°C gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit AcOEt (100ml) verdünnt und mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50mL
 25 AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (AcOEt:n-Hexan 1/1)gereinigt.

Ausbeute: 0.4 (1.14mmol)

MS (EI) m/z 349 [M+H]⁺

4-Methansulfonyloxymethylpiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester wurde nach Bioorg. Med. Chem. Lett 2000, 79 hergestellt.

(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)piperidin-4-ylmethylamin:



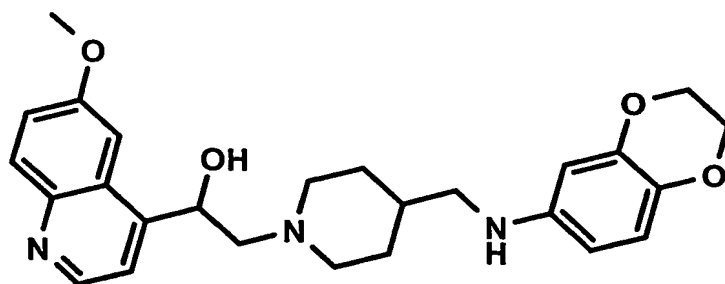
10

Eine Lösung von 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.4g, 1.15mmol) in Trifluoressigsäure (5 mL) wurde während 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in AcOEt (100ml) verdünnt und mit 0.25N NaOH (20mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.284g (1.15mmol)

MS (EI) m/z 249 [M+H]⁺

25 2-{4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-methyl]-piperidin-1-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)ethanol:

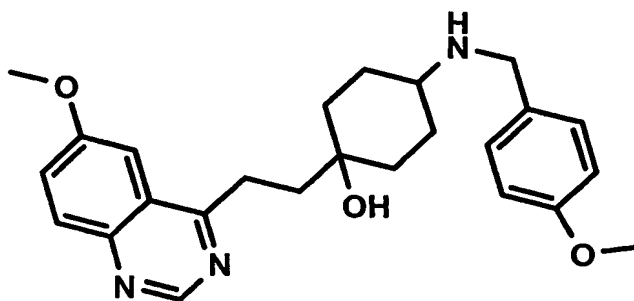


Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.1g, 0.497mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperidin-4-ylmethylamin (0.120g, 0.497mmol) in Ethanol (4mL) wurde während 48 Stunden auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan-MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.05g (0.112mmol)

MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

Beispiel 8: 4-(4-Methoxy-benzylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.



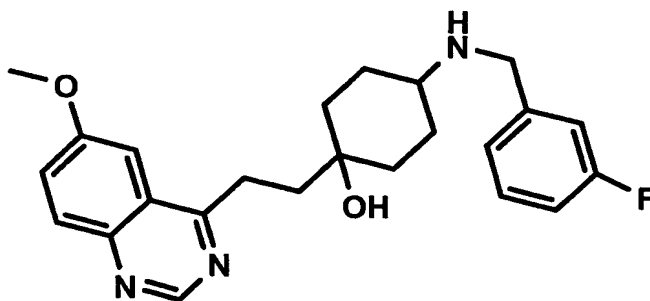
Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)ethyl]cyclohexanon (0.06g, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurde 4-Methoxybenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) und dannach Natriumtriacetoxaborhydrid (0.08g, 0.377 mmol)

zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO_3 Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde
 5 mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9/1 dann Dichlormethan/MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 0.052g (0.124mmol)

MS (EI) m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Beispiel 9: 4-(3-Fluorbenzylamino)-1-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.



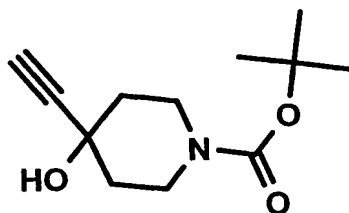
15 Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 8 ausgehend von 3-Fluorbenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) hergestellt.

Ausbeute: (0.052g, 0.124mmol)

MS (EI) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Beispiel 10: 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-1-phenethylpiperidin-4-ol.

4-Ethynyl-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-
 25 ester:

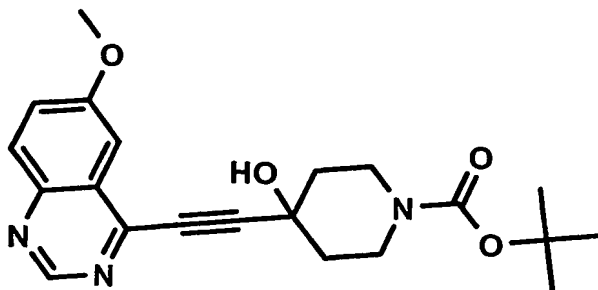


Zu einer Lösung von (Trimethylsilyl)acetylen (1.8mL, 12.8mmol) in THF (30mL) wurde um -78°C n-BuLi (5mL, 11.5mmol, 2.3N in Hexan) zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren, wurde eine Lösung von 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (2g, 10mmol) in THF (14mL) zugetropft. Nachdem die Lösung 15 Minuten bei -78°C gerührt hatte, wurde sie auf Raumtemperatur aufgewärmt und mit einer Lösung von 10% NaHSO₄ (20mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30mL Essigester extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Methanol (40mL) gelöst und Natriumbicarbonat (1 g, 11.9mmol) wurde zugegeben. Nach eine Stunde wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (50mL) und AcOEt (100mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 100mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.05g (9.1mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.47 (s, 9H); 1.68–1.76 (m, 2H); 1.87–2.06 (m, 2H); 2.55 (s, 1H); 3.24–3.32 (m, 2H); 3.75–3.81 (m, 2H).

4-Hydroxy-4-(6-methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:



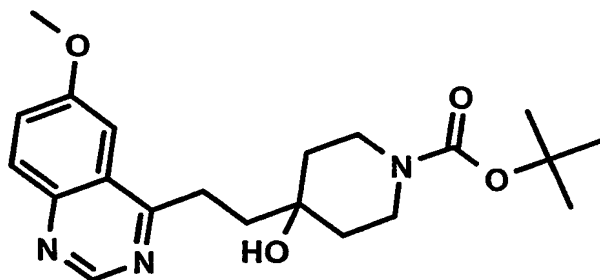
5

Zu einem Gemisch von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.110 g, 0.157mmol) und CuI (0.055 g, 0.288mmol) wurde eine entgaste Lösung 4-Ethynyl-4-hydroxypiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.72g, 3.19mmol) und 4-Chloro-6-methoxy-chinazolin (0.59g, 3.03mmol) in Et_3N (12mL) und DMF (6mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in AcOEt (100mL) gelöst und mit Wasser (50mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.1g (2.86mmol)

MS (EI) m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-Hydroxy-4-(6-methoxychinazolin-4-ylethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:

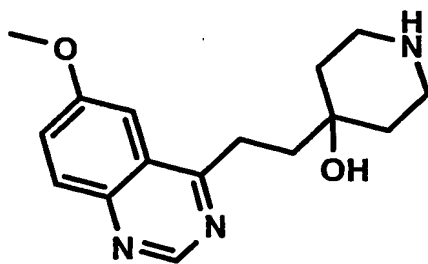


5 Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-(6-methoxychinazolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1.1g, 2.86mmol) in EtOH (10mL) wurde Platinoxid (1g, 0.92mmol) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc:MeOH 10-1) gereinigt.

Ausbeute: 0.48 g (1.24mmol)

MS (EI) m/z 388 [M+H]⁺

15 4-[2-(6-Methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol:



20 Eine Lösung von 4-Hydroxy-4-(6-methoxy-chinazolin-4-yl-ethyl)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.48g, 1.24mmol) in Trifluoressigsäure (5 mL) wurde während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in ges. Natriumbicarbonat Lösung gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand

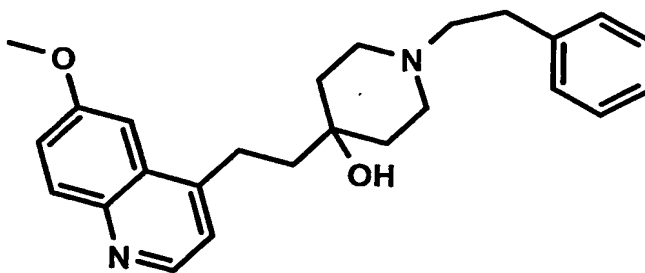
wurde in Dichlormethan-Methanol (9-1; 50 ml) gelöst und
filtriert. Das Filtrat wurde dann zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.06g, 0.208mmol)

MS (EI) m/z 288 [M+H]⁺

5

4-[2-(6-Methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-1-phenethyl-
piperidin-4-ol:



10

Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxychinolin-4-yl)ethyl]-
piperidin-4-ol (0.09g, 0.314mmol) in DMF (2mL) wurde
Kaliumcarbonat (0.180 g, 1.3mmol) und (2-Bromethyl)benzol
(0.1mL, 0.732mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde
40 Minuten bei 60°C gerührt dann zur Trockne einrotiert.

15

Der Rückstand wurde in Dichlormethan-Methanol (9-1; 20 ml)
gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde dann zur Trockne
einrotiert. Der Rückstand wurde mittels
Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:MeOH 9-
1) gereinigt.

20

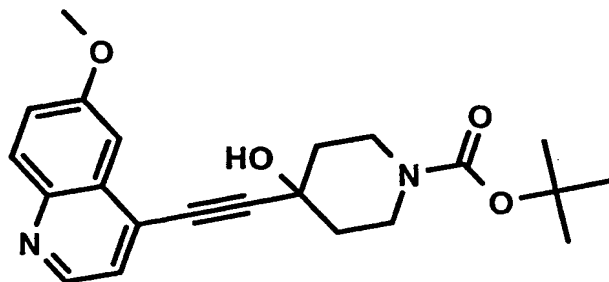
Ausbeute: 0.082g (0.21mmol)

MS (EI) m/z 391 [M+H]⁺

25

Beispiel 11: 4-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1-
[[2-thiophen-2-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-4-ol.

4-Hydroxy-4-(6-methoxychinolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:



5

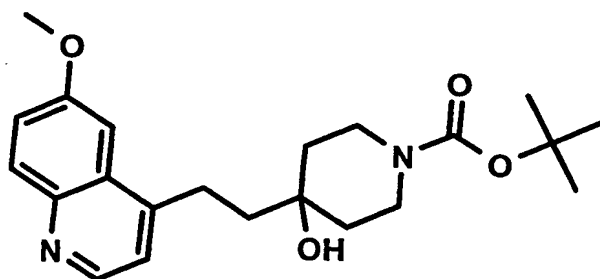
Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von Trifluormethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester (0.360g, 1.17mmol) hergestellt.

Ausbeute: 0.360 g (0.932mmol)

10

MS (EI) m/z 383 [M+H]⁺

4-Hydroxy-4-(6-methoxychinolin-4-ylethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:



15

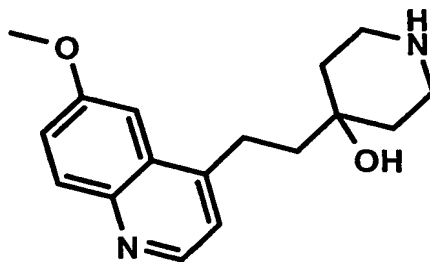
Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 4-Hydroxy-4-(6-methoxychinolin-4-ylethynyl)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.360g, 0.932mmol) hergestellt.

Ausbeute: 0.294g (0.761mmol)

MS (EI) m/z 387 [M+H]⁺

20

4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol:



5

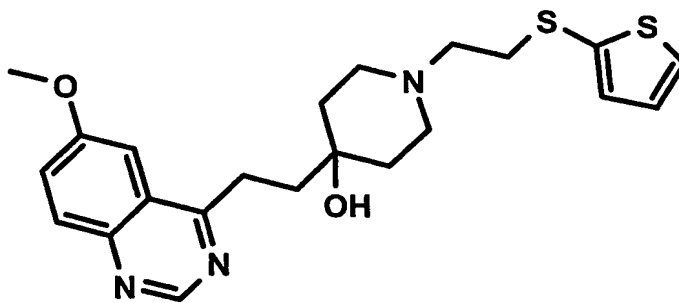
Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 4-Hydroxy-4-(6-methoxychinolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.294g, 0.761mmol) hergestellt.

10 Ausbeute: 0.185g (0.647mmol)

MS (EI) m/z 287 [M+H]⁺

4-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1-[[2-thiophen-2-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-4-ol:

15



Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 2-(2-Bromethylsulfanyl)thiophen (0.67g, 3mmol) hergestellt.

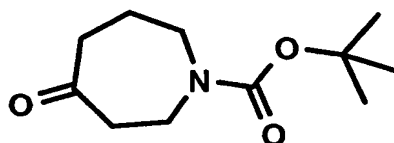
20

Ausbeute: 0.213g (0.496mmol)

MS (EI) m/z 430 [M+H]⁺

Beispiel 12: 2-{4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-ethyl)-amino]-azepan-1-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol.

5 4-Oxoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester:

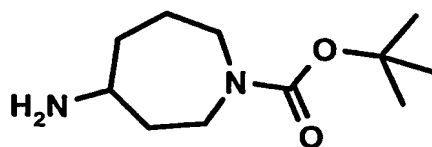


Ein Gemisch aus 5-Oxoazepan-1,4-dicarbonsäure-1-tert-butylester-4-ethylester (5.7 g, 20 mmol; hergestellt wie in Synthetic Communications 1992, 22, 1249 beschrieben) wurde in einem Gemisch von 3N NaOH (50 ml) und THF (25 ml) während 3h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit verdünnter HCl neutralisiert. Das Gemisch wurde mit Essigester extrahiert und die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 4.2 g (100%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.80 (br, 2H); 2.60-2.7 (m, 4H); 3.4-3.6 (m, 4H).

4-Aminoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester:



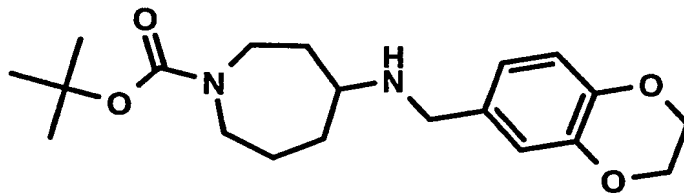
Eine Lösung von 4-Oxoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (1g, 4.68 mmol) in Methanol (50 ml) wurde mit Ammoniumacetat (3.5 g) und Natriumcyanoborhydrid (295 mg, 1eq) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonat Lösung und Essigester gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2x50ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 1g (100%) Produkt, das ohne Reinigung weiterverwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5-1.75 (m, 2H); 1.8-2.05 (m, 4H); 2.4 (br, 2H); 2.95-3.05 (m, 1H); 3.1-3.6 (m, 4H).

MS (EI) m/z 215.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester:



Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (428 mg, 2 mmol) und 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (330 μl , 2 mmol) in Dichlorethan (10 ml) wurde mit Essigsäure (500 μl) und Natriumcyanoborhydrid (126 mg) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

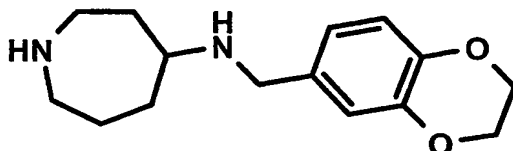
Ausbeute: 370 mg (51%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5-1.75 (m, 2H); 1.8-2.05 (m, 4H); 2.65 (m, 1H); 3.1-3.6 (m, 4H); 3.70 (s, 2H); 4.26 (s, 4H); 6.8-6.9 (m, 3H).

MS (EI) m/z 363.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Azepan-4-yl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amin:



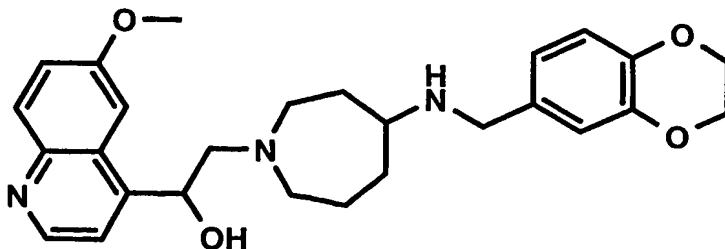
4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (370 mg, 1 mmol) wurde in einem Gemisch aus 10 ml Wasser und 2 ml konz. HCl gelöst und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9:1) ergab 220 mg reines Produkt (85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.8-2.0 (m, 1H); 2.0-2.3 (m, 4H); 2.3-2.6 (m, 2H); 3.2-3.4 (m, 4H); 3.6-6.7 (m, 1H); 3.95 (dd, 2H); 4.2-4.3 (m, 5H); 6.8-7.1 (m, 3H).

MS (EI) m/z 263.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

2-{4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-azepan-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:



25

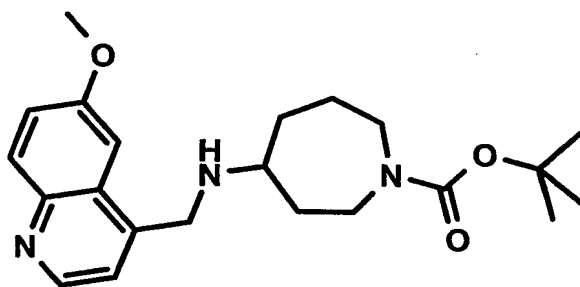
Ein Gemisch aus Azepan-4-yl-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-
 dioxin-6-ylmethyl)amin (60 mg), 6-Methoxy-4-oxiranyl-
 chinolin (50 mg), Lithiumperchlorat (25mg) und Kalium-
 carbonat (35 mg) wurde in DMF (1 ml) über Nacht auf 80°C
 5 erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels
 Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9:1 (+2%
 NEt₃) gereinigt.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.5-2.0 (m, 7H); 2.45 (dd,
 1H); 2.55-3.05 (m, 8H); 3.5-3.8 (m, 2H); 3.85 (s,
 10 3H); 4.15 (s, 4H); 5.25-5.35 (m, 1H); 6.6-6.8 (m,
 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H);
 7.97 (d, 1H); 8.7 (d, 1H).

MS (EI) m/z 464.6 [M+H]⁺

15 Beispiel 13: [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-
 methyl)azepan-4-yl] (6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin: '

4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-amino]-azepan-1-carbon-
 säure-tert-butylester:



Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-carbonsäure-tert-butyl-
 ester (568 mg, 2.65 mmol) und 6-Methoxychinolin-4-
 25 carbaldehyd (497 mg (2.7 mmol) in Dichlorethan (10 ml) und
 Essigsäure (1 ml) wurde mit Natriumcyanoborhydrid (170 mg,
 2.7 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht

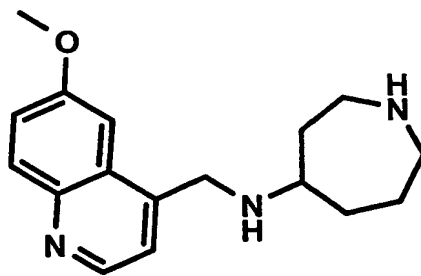
bei Raumtemperatur gerührt, auf gesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 515 mg (51%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.47 (s, 9H); 1.5-2.0 (m, 8H); 2.8-2.9 (m, 1H); 3.2-3.65 (m, 5H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (s, 2H); 5.25-5.35 (m, 1H); 6.6-6.8 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.35-7.45 (m, 3H); 8.02 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H); 8.73 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H).

MS (EI) m/z 386.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



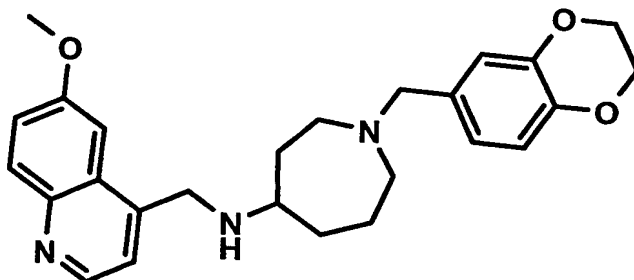
Eine Lösung von 4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)amino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (700 mg, 1.8 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde bei Raumtemperatur mit TFA (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 3h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und in wässriger NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 (1% NH_4OH)) gereinigt.

Ausbeute: 477 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.7-2.3 (m, 6H); 3.0-3.3 (m, 4H); 3.35-3.45 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.2 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.35-7.45 (m, 2H); 8.02 (d, $J=9.2\text{Hz}$ 1H); 8.73 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H).

MS (EI) m/z 286.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-azepan-4-yl]-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) und 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (51.8 mg, 0.32 mmol) in Dichlorethan/THF (1:1, 0.7 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (100 mg, 0.47 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und über Kieselgel (Essigester, Methanol) chromatographiert.

Ausbeute: 56 mg (41%)

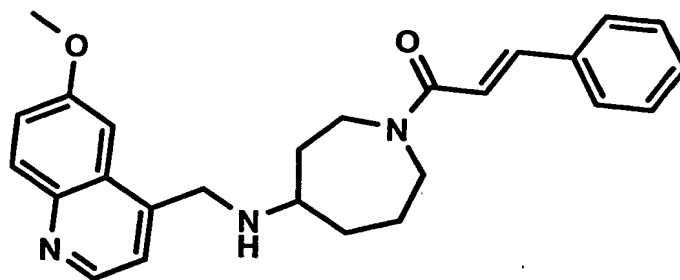
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.40-2.05 (m, 6H); 2.35-2.80 (m, 3H); 2.8-2.9 (m, 1H); 3.41 (2, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 4.20 (s, 4H); 6.70-6.80 (m, 3H); 7.37 (dd, $J=2.76$, $J=9.1$, 1H); 7.45 (d, $J=2.76$, 1H); 7.51 (d, $J=4.4$, 1H); 7.92 (d, $J=9.12$, 1H); 8.65 (d, $J=4.4$, 1H).

MS (EI) m/z 434.7 [M+H]⁺

In analoger Weise wurden auch:

- (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-(1-phenethylazepan-4-yl)-amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 390.5 [M+H]⁺),
 5 (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-[1-(3-phenylpropyl)-azepan-4-yl]amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 404.9 [M+H]⁺) und
 (1-Heptylazepan-4-yl)-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (43% Ausbeute, MS (EI) m/z 384.4 [M+H]⁺) hergestellt.

10 Beispiel 14: 1-{4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)amino]-azepan-1-yl}-3-phenylpropenon.



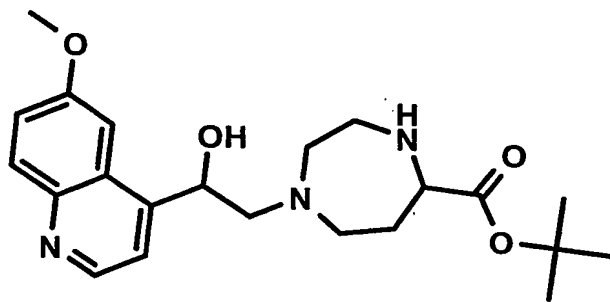
15 Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) in THF/DCE wurde mit Zimtsäurechlorid (52.5 mg, 1eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3h bei Raumtemperatur gerührt,
 20 eingeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 (+1% NH₄OH)) gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (38%)

MS (EI) m/z 416.6 [M+H]⁺

25 Beispiel 15: 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester

1- [2-Hydroxy-2- (6-methoxychinolin-4-yl) ethyl] - [1,4] -
diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester:



5

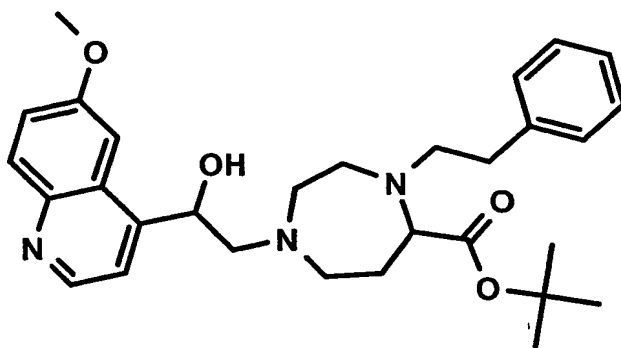
Ein Gemisch aus 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (400 mg, 2
mmol), [1,4]-Diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (400
mg, 2 mmol, hergestellt wie in J. Chem. Research (S),
10 1991, 306, 2876 beschrieben), Lithiumperchlorat (211 mg, 2
mmol) und Kaliumcarbonat (275 mg, 2 mmol) in DMF (5 ml)
wurde während 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das
Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Essigester verdünnt,
die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die
15 vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet
und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie
an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 330 mg (41%)

MS (EI) m/z 402.5 [M+H]⁺

20

1- [2-Hydroxy-2- (6-methoxychinolin-4-yl) ethyl] -4-phen-
ethyl- [1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester:

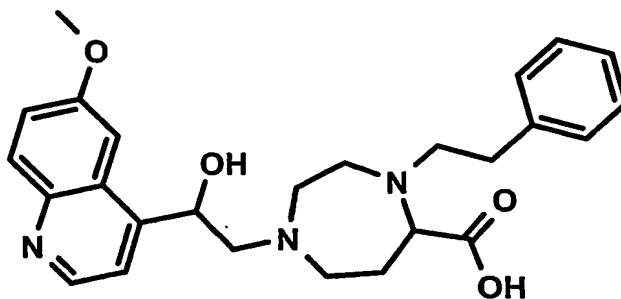


Zu einer Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester
 5 (100 mg, 0.25 mmol) und Phenylacetaldehyd (29.2 μ l, 1eq) in THF (700 μ l) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (79 mg (1.5 eq) zugegeben. Nach 2h wurde ein weiteres Equivalent Phenylacetaldehyd zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt. Nach weiteren 2h wurde das Reaktionsgemisch
 10 zur Trockne eingengt und mittels Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Essigester, Methanol)

Ausbeute: 67 mg (54%)

MS (EI) m/z 506 $[M+H]^+$

15 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-1,4]-diazepan-5-carbonsäure:



20 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (55 mg)

wurden in 4M HCl in Dioxan suspendiert und 3.5h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.9 mg

5 MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

In analoger Weise wurden auch

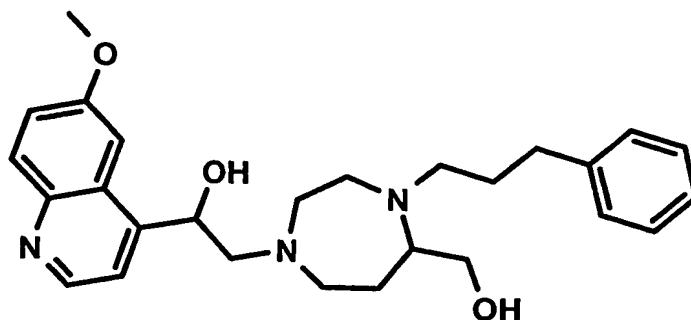
10 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester und

1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure ausgehend von Dihydrozimtaldehyd synthetisiert.

Ebenso wurden ausgehend von Heptanal

15 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester und 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure hergestellt.

20 Beispiel 16: 2-[5-Hydroxymethyl-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-1-(6-methoxyquinolin-4-yl)-ethanol.



25 Eine Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]-diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (80mg) in THF wurde mit Lithiumaluminium-

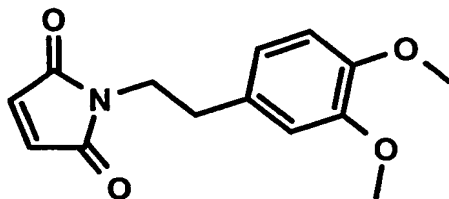
hydrid (28 mg) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen gesättigter Rochellesalzlösung versetzt, 15 Minuten gerührt und der Niederschlag abfiltriert.

5 Ausbeute: 39 mg (57%)
MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

10 In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester, 2-(4-Heptyl-5-hydroxy-methyl-[1,4]-diazepan-1-yl)-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol in 33% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 430 [M+H]⁺).

15 Beispiel 17: 2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-5-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-1,3-dion.

1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-pyrrol-2,5-dion:



20

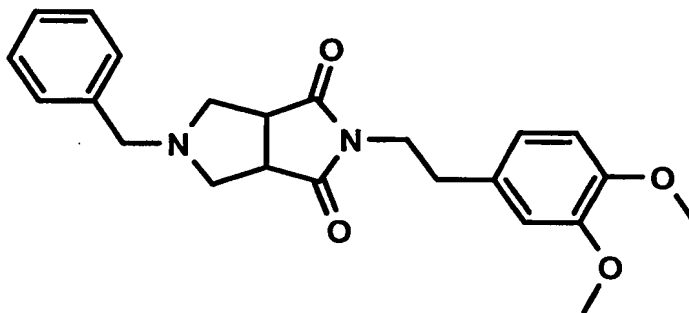
25 Zu einer Lösung von Maleinsäureanhydrid (8 g, 81 mmol) in Essigsäure (50 ml) wurde bei Raumtemperatur Homoveratrylamin (13.8 ml, 1eq) zugetropft. Die Reaktion verläuft exotherm. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend über Nacht bei 100°C gerührt. Es wurden 20 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und weitere 2h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die organischen

Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.
Der Rückstand wurde mit Hexan/Essigester kristallisiert.

Ausbeute: 7.7 g (36%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 2.74 (t, J=7.26, 2H); 3.62
5 (t, J=7.26, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 6.64 (dd,
J=2.01, J=8.1, 1H); 6.75 (d, J=2.01, 1H); 6.82 (d,
J=8.1, 1H); 6.99 (s, 2H).

5-Benzyl-2-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-tetrahydro-
10 pyrrolo-[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion:

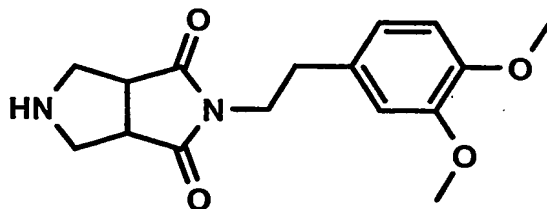


Zu einer Lösung von Benzylpentyloxymethyltrimethyl-
15 silanylmethylamin (2.47 g) und 1-[2-(3,4-Dimethoxy-
phenyl)-ethyl]-pyrrol-2,5-dion (2 g, 7.7 mmol) in
Dichlorethan (25ml) wurden 320 µl einer 10% Lösung von TFA
in Dichlorethan zugetropft. Die Reaktion verläuft
exotherm. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei
20 Raumtemperatur gerührt, mit wässriger Bicarbonatlösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.
Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel
(Hexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.6 g (86%)

25 MS (EI) m/z 395.2 [M+H]⁺)

2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]tetrahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion:

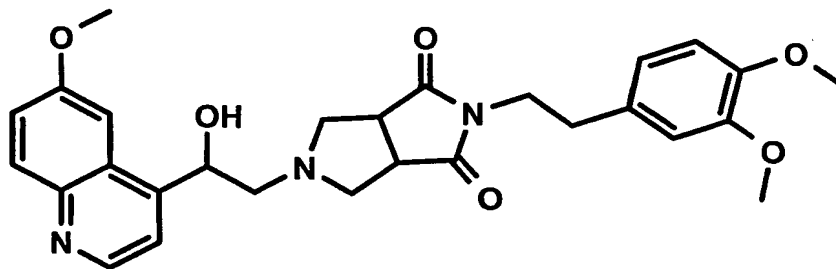


- 5 Eine Lösung von 5-Benzyl-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-1,3-dion (1 g, 2.5 mmol) in Methanol (20 ml) und Essigsäure (1 ml) wurde über Nacht über Pd/C (10%, 270 mg) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Dicalit filtriert und
 10 eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluent DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 560 mg

MS (EI) m/z 305 [M+H]⁺

- 15 2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-5-[2-hydroxy-2-(6-methoxyquinolin-4-yl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion:



20

Ein Gemisch aus 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (50 mg, 0.25 mmol), 2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo-[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion (75.6 mg, 0.25 mmol), Lithiumperchlorat (23.4 mg, 0.25 mmol) und Kaliumcarbonat

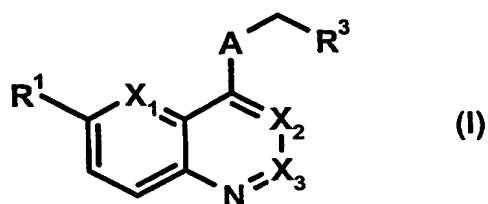
(35.4 mg, 0.25 mmol) in DMF (1 ml) wurde 72 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Essigester verdünnt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über
5 Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc, MeOH) gereinigt.

Ausbeute: 16.5 mg (10%)

MS (EI) m/z 506 [M+H]⁺

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



wobei

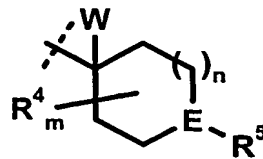
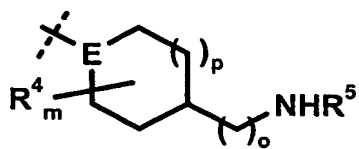
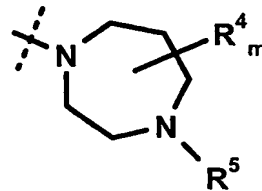
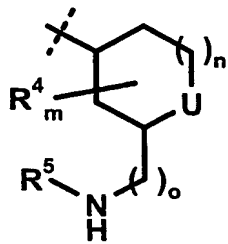
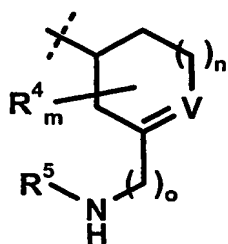
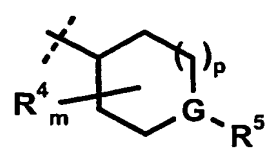
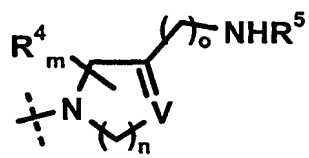
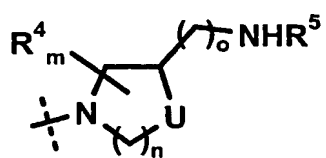
A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkylen-, Alkenylen, Alkinylen oder eine Heteroalkylen-gruppe ist,

X₁, X₂ und X₃ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR² sind,

R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyl- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:



die Reste R^4 unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, wobei jedes Wasserstoffatom des Ringsystems an das A gebunden ist, durch R^4 ersetzt sein kann oder zwei der Reste R^4 zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

R^{6a} , R^{6b} und R^{6c} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind,

E ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

U ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel $C=O$, $C=CH_2$, $C=CHR^4$, $C=C(R^4)_2$, SO_2 , SO , CH_2 oder NH ist,

V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

W eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkoxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

5 Y^1 , Y^2 , Y^3 und Y^4 unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine CR^4 -Gruppe sind,

Q^1 und Q^4 unabhängig voneinander ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH-Gruppe sind,

10 Q^2 und Q^3 unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine CR^4 -Gruppe sind,

G ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

15 n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist,

m gleich 0, 1, 2, 3, oder 4 ist,

o gleich 0 oder 1 ist und

20

p gleich 0, 1, 2 oder 3 ist, wobei $p=1$ und gleichzeitig $G=N$ nur für den Fall zugelassen ist, dass $R^4=O$ -Alkyl oder $R^4=S$ -Alkyl ist;

25

und wobei $P=1$ und gleichzeitig $o=0$ nur für den Fall zugelassen ist, dass $R^4=O$ -Alkyl oder $R^4=S$ -Alkyl ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

30

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{Alkyl})$, $\text{N}(\text{Alkyl})\text{CH}_2$, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, NHCO , CONH , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine der Gruppen X_1 , X_2 und X_3 ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR^2 ist und die anderen CH-Gruppen sind.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^2 eine C_1 - C_4 -Alkyloxygruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluoratomer ersetzt sein können.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei U ein Sauerstoff-, ein Schwefelatom oder eine NH- oder Methylengruppe ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei X^2 ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X^1 und X^3 eine Gruppe der Formel CH sind.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R^1 eine Heteroalkylgruppe ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei n gleich 0 oder 1 ist.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei R^4 eine Alkyl-, Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
- 5 11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R^5 eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
- 10 12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei R^5 eine Gruppe der Formel COR^7 , $COOR^7$ oder SO_2R^7 ist, wobei R^7 eine Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Hetero-alkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
- 15 13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei m gleich 0, 1 oder 2 ist.
- 20 14. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
- 25 15. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Anmeldung beschreibt chemische Verbindungen der Formel (I), welche die bakterielle Topoisomerase IV mit hoher Selektivität hemmen und eine hohe antibakterielle Aktivität, vor allem gegen resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.

